



Europäisches Patentamt  
European Patent Office  
Office européen des brevets



(11) Numéro de publication : **0 544 588 A1**

(12)

## DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt : **92403167.7**

(22) Date de dépôt : **25.11.92**

(51) Int. Cl.<sup>5</sup> : **C07C 403/06**, C07C 403/14,  
C07C 403/16, C07C 403/22,  
C07C 391/02, C07C 47/24,  
C07C 49/227, C07C 45/51

(30) Priorité : **28.11.91 FR 9114699**

(43) Date de publication de la demande :  
**02.06.93 Bulletin 93/22**

(84) Etats contractants désignés :  
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IE IT LI LU NL  
PT SE**

(71) Demandeur : **RHONE-POULENC NUTRITION  
ANIMALE  
Rue Marcel Lingot  
F-03600 Commentry (FR)**

(72) Inventeur : **Ancel, Jean-Erick  
23 rue Rameau, Appartement 34  
F-76000 Rouen (FR)**

Inventeur : **Bienayme, Hugues  
63 rue Edouard Herriot  
F-69002 Lyon (FR)**

Inventeur : **Duhamel, Lucette  
32 rue Jacques Boutrolle  
F-76130 Mont-Saint-Aignan (FR)**

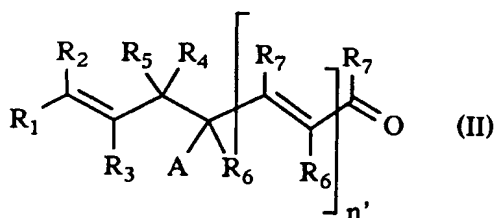
Inventeur : **Duhamel, Pierre**

**32 rue Jacques Boutrolle  
F-76130 Mont-Saint-Aignan (FR)**

(74) Mandataire : **Le Pennec, Magali et al  
RHONE-POULENC RORER SA, Direction des  
Brevets, 20 Avenue Raymond Aron  
F-92165 Antony Cédex (FR)**

(54) Nouveaux intermédiaires de préparation des vitamines A et E et des caroténoïdes.

(57) La présente invention concerne de nouveaux intermédiaires des vitamines A et E et des caroténoïdes à la formule générale (II) suivante :



dans laquelle les radicaux R représente des motifs hydrogène, alkyle, alkényle, A représente un halogène choisi parmi le chlore et le brome, un groupe arylthio ou arylsélénio, n' est un nombre compris entre 0 et 10.

La présente invention concerne aussi un procédé de préparation de ces intermédiaires.

EP 0 544 588 A1

Jouve, 18, rue Saint-Denis, 75001 PARIS

La présente invention concerne un nouveau procédé de préparation de la vitamine A et de ses intermédiaires, elle concerne aussi un nouveau procédé de préparation des intermédiaires de la vitamine E et des caroténoïdes.

Les vitamines A et E sont préparées depuis longtemps par voie chimique. Les procédés de préparation sont nombreux et variés, on trouve un exposé relativement exhaustif des procédés utilisés industriellement dans un article publié par J. Paust dans Pure & Appl. Chem., Vol. 63, No 1, pp. 45-58, 1991.

Dans cet article, Paust décrit différentes techniques industrielles pour effectuer la condensation des différents motifs polyéniques pour accéder à la vitamine A. Cette condensation est réalisée soit par l'intermédiaire d'une sulfone (brevet DE 2.202.689), soit par l'intermédiaire d'un dérivé acétylénique engagé dans une réaction de Grignard (article paru dans Pure Appl. Chem. 47,183 (1976) ou enfin par une réaction de Wittig mettant en jeu un ylure de phosphore (brevets DE 1.046.046 et DE 1.026.745).

Chacune de ces trois techniques de condensation de différents motifs polyéniques utilise comme matière de départ un intermédiaire relativement onéreux qui seul, dans chacun des procédés décrits, va permettre de réaliser la condensation, cela rend cette étape dans le cadre de tous les procédés décrits particulièrement onéreuse.

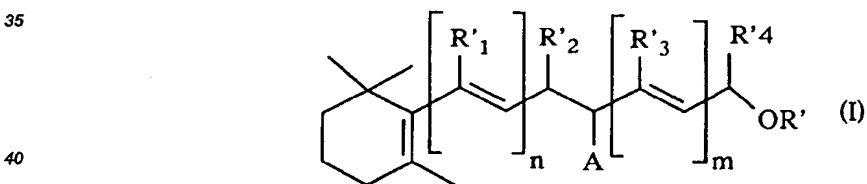
En plus du fait que les intermédiaires de départ sont onéreux, dans tous ces procédés, une étape de recyclage ou d'élimination des produits secondaires formés est nécessaire. Le phosphonium se transforme en oxyde de phosphine qu'il faut réduire en phosphine, le dérivé sulfonique produit en fin de réaction un phényl-sulfinate qu'il faut recycler, le dérivé acétylénique consomme, lors de la réaction, du magnésium générateur de sels qu'il faut éliminer.

Nous avons donc cherché un nouveau procédé de préparation des vitamines A et E, permettant de s'affranchir de ces composés.

Notre invention concerne donc un nouveau procédé de condensation de motifs polyéniques n'utilisant ni les dérivés sulfoniques, ni les sels de phosphonium, ni les motifs acétyléniques. Elle concerne plus particulièrement un procédé qui consiste à condenser un dérivé monoinsaturé ou polyinsaturé éventuellement porteur d'un hétéroatome, de préférence d'un atome de soufre, de sélénium, ou d'un halogène, comportant 2 à 20 atomes de carbone, la condensation étant réalisée sur un dérivé d'un alcool allylique éventuellement polyinsaturé ou sur un dérivé porteur d'une fonction alcoyle ou d'une fonction silyloxy insaturé, également éventuellement polyinsaturé, comportant lui 3 à 20 atomes de carbone.

La réaction de condensation est effectuée en présence d'un acide de Lewis ou d'un acide protique.

Cette réaction permet, entre autres, la formation d'intermédiaires nouveaux de la vitamine A qui répondent à la formule (I) suivante :

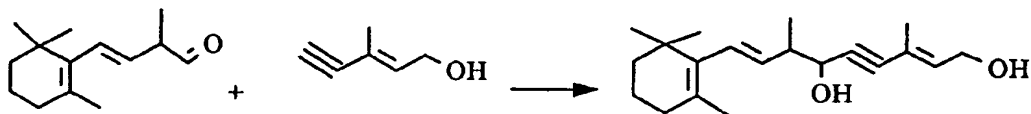


dans laquelle:

- $\text{R}'_1$ ,  $\text{R}'_2$ ,  $\text{R}'_3$  et  $\text{R}'_4$  représentent chacun un motif semblable ou différent, dans chacun des motifs insaturé, choisi parmi les groupes hydrogène ou alkyle,
- A représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore ou le brome, un groupe arylthio, ou arylsélénio,
- R' représente un atome d'hydrogène, une liaison avec l'atome de carbone de la chaîne, un groupe alkyle ou un groupe alkylcarbonyle,
- n et m sont des nombres entiers égaux à 0, 1, 2 ou 3, A n'étant pas un brome ou un chlore lorsque m est égal à 2 et n est égal à 1 et lorsque m est égal à 3 et n est égal à 0.

On préfère parmi l'ensemble des composés de formule (I) ceux pour lesquels A représente le chlore et m+n est égal à 3.

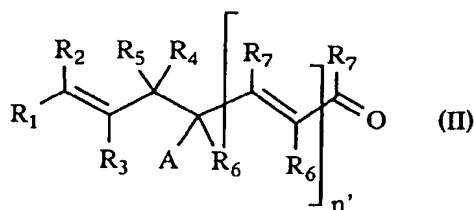
Il est connu d'après le brevet de Oediger, Kabbe et Eiter publié sous le numéro DE 1.157.606 de préparer le dérivé de formule (I) dans lequel A représente un atome de brome, n est égal à 1, m est égal à 2 et R' représente un motif acétate. Ce dérivé est préparé à partir de l'alcool correspondant en C20 par action du tri-bromure de phosphore, le dit alcool est lui même préparé par action de l'aldéhyde en C14 avec un dérivé acétylénique en C6 selon la réaction suivante suivie d'une hydrogénation partielle de la liaison acétylénique :



Il est impossible par cette technique d'introduire le groupe hydroxyle et, par la suite, un atome d'halogène à une autre place qu'en position 10 sur la chaîne de la vitamine A, la présence du motif acétylénique imposant cette place.

Aussi parmi les composés de formule (I) on préfère les composés pour lesquels A représente le chlore et pour lesquels  $n+m$  est égal à trois car ils permettent l'accès direct à la vitamine A après déshydrohalogénéation.

La présente invention concerne également des intermédiaires de la vitamine E ou des carénoïdes qui répondent à la formule suivante :



dans laquelle:

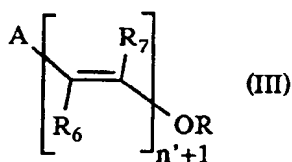
- $R_1, R_2, R_3, R_4, R_5, R_6$  et  $R_7$  représentent chacun un groupe semblable ou différent choisi parmi les motifs hydrogène, alkyle, alkenyle éventuellement cyclique deux des substituants pouvant former entre eux un cycle insaturé ou saturé,
- A représente un groupe halogène choisi parmi le chlore et le brome, un groupe arylthio ou arylsélénio,
- $n'$  est un nombre entier compris entre 0 et 10.

Parmi l'ensemble des formules (I) et (II), on préfère celles pour

L'objet de notre invention concerne également la préparation des composés de formule (I) et (II).

Ce procédé de préparation consiste comme indiqué précédemment à mettre en présence un dérivé mono ou polyinsaturé éventuellement porteur d'un atome d'halogène, d'un groupe arylthio, arylsélénio, acyloxy, trialkylsilyle avec un dérivé d'un alcool allylique, éventuellement polyinsaturé, ou un dérivé porteur d'une fonction alcoxy ou silyloxy mono ou polyinsaturé.

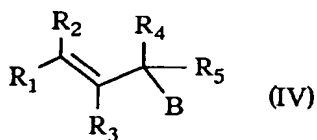
Les dérivés mono ou polyinsaturés éventuellement porteurs d'un hétéroatome choisi parmi les atomes d'halogène, les groupes arylthio, arylsélénio, acyloxy, trialkylsilyle répondent à la formule (III) suivante :



dans laquelle :

- R représente un groupe alkyle ou silyle ayant un à quatre substituants carboné, un groupe alkylcarbonyle ou tosylo,
- $R_7$  et  $R_8$  représentent chacun, dans chacun des motifs insaturés, un substituant identique ou différent, choisi parmi l'hydrogène ou parmi les radicaux alkyle ayant un à quatre atomes de carbone,
- A représente l'hydrogène, un atome d'halogène choisi parmi le chlore ou le brome, un groupe arylthio, arylsélénio, acyloxy, trialkylsilyle,
- $n'$  représente un nombre entier compris entre 0 et 10.

Les dérivés d'un alcool allylique ou porteurs d'une fonction alcoxy ou silyloxy, insaturés, éventuellement polyinsaturés répondent à la formule (IV) suivante:

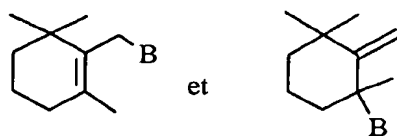


dans laquelle:

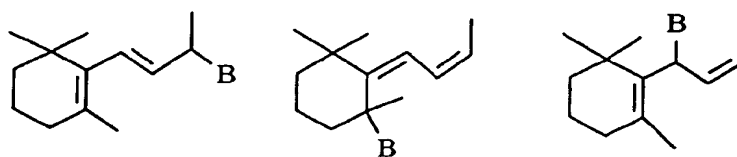
- $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_5$  représentent l'hydrogène, un motif alkyle ayant un à vingt atomes de carbone, un motif alkényle ayant deux à vingt atomes ou peuvent former entre eux une chaîne terpénique polyénique alkylène ou alkénylène cyclique, éventuellement substituée,
- représente un groupe hydroxyle, alcoyle ayant 1 à 6 atomes de carbone, alcoyle, aryloxy ou silyloxy ou halogène.

Pour la préparation de la vitamine A plus spécifiquement on met en oeuvre de préférence les dérivés de formule (IV) de formules suivantes :

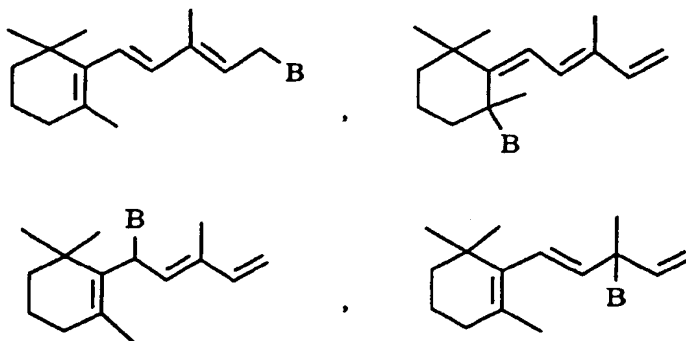
- pour les dérivés ayant 10 atomes de carbone :



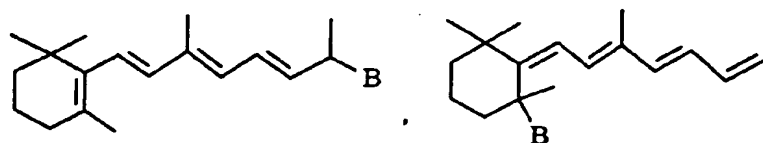
- pour les dérivés ayant 13 atomes de carbone :

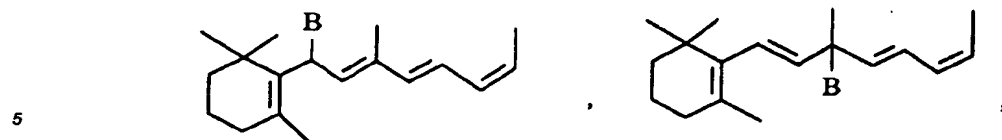


- pour les dérivés ayant 15 atomes de carbone :



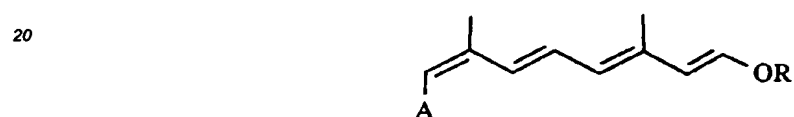
- pour les dérivés ayant 18 atomes de carbone :





15 Toujours en ce qui concerne plus spécifiquement la synthèse de la vitamine A, parmi les dérivés mono ou polyinsaturés de formule (III), on préfère utiliser les composés suivants :

- pour les dérivés ayant 10 atomes de carbone :



- 25
- pour les dérivés ayant 7 atomes de carbone :



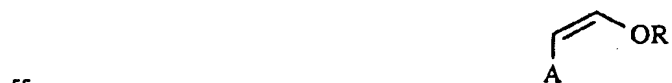
- pour les dérivés ayant 5 atomes de carbone :



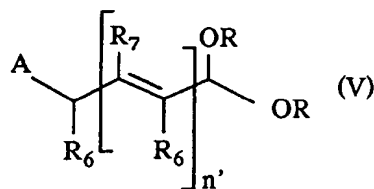
- pour les dérivés ayant trois atomes de carbone :



- 50
- et pour les dérivés ayant 2 atomes de carbone :



Le procédé de préparation des composés de formule (III) consiste à effectuer un craquage thermique des acétals de formule (V) suivante :



10 dans laquelle A, R<sub>7</sub>, R<sub>6</sub>, R et n' ont la même signification que précédemment.

Le craquage peut être réalisé en présence d'une quantité catalytique d'un acide choisi parmi: les acides p. toluène sulfonique, toluïque, le chlorure de zinc, les catalyseurs hétérogènes acides ...

15 La réaction de condensation du dérivé de formule (III) avec le dérivé de formule (IV) est réalisée en présence d'un acide de Lewis ou d'un acide protique. Ces acides sont choisis parmi notamment: le chlorure de zinc, l'éthérate de trifluorure de bore, le chlorure ferrique, le triflate de triméthylsilyle, les chlorures stanneux et stanniques, l'acide formique, l'acide trichloroacétique, l'acide trifluoroacétique, l'acide trifluorométhanesulfonique, le triflate de diméthyl tertibutylsilyle, les catalyseurs hétérogènes acides (résines Nafion), le trichlorure de bismuth, le tétrachlorure de titane.

20 Le solvant de réaction est choisi parmi les solvants tels que notamment les alcools, l'eau, les nitriles, les nitroalkanes, les nitroaryles, les solvants aliphatiques ou aromatiques halogénés, les sulfones ou les acides organiques, il est bien entendu que la réaction peut aussi être réalisée dans un mélange de ces solvants.

La condensation peut être réalisée, selon une meilleure manière de mettre en oeuvre l'invention, en présence d'un alcool et/ou d'eau.

25 La température réactionnelle est comprise de préférence entre -45°C et 50°C et encore plus préférentiellement entre -45°C et la température ambiante.

La dernière étape du procédé selon l'invention consiste, lorsque A représente un atome d'halogène, à déhydrohalogéner la molécule de formule (I) ou (II) obtenue. Cette étape est réalisée conformément à l'enseignement de la publication de Oediger, Kabbe, Möller et Eiter parue dans Chem. Ber. 99(6), 2012-2016(1966).

L'agent de déhydrohalogénéation est choisi notamment parmi:

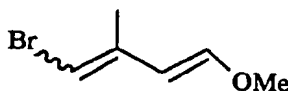
- 30 - le chlorure de lithium dans le diméthylformamide,
- le diazabicyclooctane (DABCO),
- le diazabicyclononène (DBN),
- le diazabicycloundécène (DBU),
- la quinuclidine,
- 35 - la potasse ou la soude dans un hydrocarbure en présence éventuellement d'un agent de transfert de phase,
- le palladium zéro en présence d'une base.

Lorsque A représente un groupe sulfynyle on utilise avantageusement une étape de mise en solution dans le tétrachlorure de carbone.

40 La présente invention sera plus complètement décrite en présence des exemples suivants qui ne doivent pas être considérés comme limitatifs de l'invention.

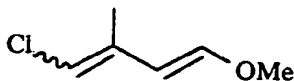
#### EXEMPLE 1 Préparation du composé de Formule IV

##### 45 1) Craquage de l'acétal bromé



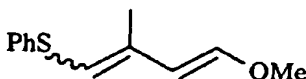
50 Dans un appareil à distillation, on introduit 8 grammes de 1-bromo-2-méthyl-4,4-diméthoxy but-2-ène (38,28 mmol). On chauffe le produit, sous agitation, à pression atmosphérique, jusqu'à l'apparition de vapeurs sur le surnageant. On arrête alors de chauffer et porte sous le vide d'une trompe d'eau. On distille ainsi un mélange de l'acétal de départ et de l'éther d'énol attendu. Ce dernier est purifié par une chromatographie éclair sur silice, et on en obtient 1.7 g. Rdt = 25 %.

## 2) Craquage de l'acétal chloré



Dans un appareil à distillation, on introduit 10 grammes de 1-chloro-2-méthyl-4,4 diméthoxy but-2-ène (60,8 mmol). On chauffe le produit jusqu'à distillation complète du méthanol. Puis on distille 7,6 g d'ether d'énol chloré sous le vide de la trompe à eau (rendement 94%).

## 3) Formation et craquage du phénylthioacétal

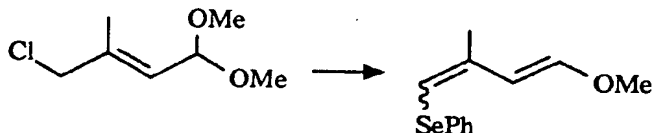


On introduit 20 grammes de 1-chloro-2-méthyl-4,4 diméthoxy but-2-ène (0,122 mol) dans 68 ml de triéthylamine, et on ajoute, au goutte à goutte à l'aide d'une ampoule à brome en 10 mn à température ambiante, 14 g de thiophénol (soit 1 eq) en solution dans 65 ml d'ether. On laisse sous agitation à cette température pendant 15 heures, filtre, lave le chlorhydrate de triéthylamine par 30 ml d'ether. Les phases étherées soit concentrées puis le résidu est placé dans un appareil à distiller. On le chauffe jusqu'à distillation complète du méthanol, puis on distille 20 g de méthoxy-1 méthyl-3 phénylthio-4 butadiène-1,3. Le rendement par rapport au chloro-acétal de départ est de 80 %.

Eb (0,6 mmHg) = 129°C.

## 4) Formation et craquage du phénylsélénioacétal

On met en oeuvre la réaction suivante :

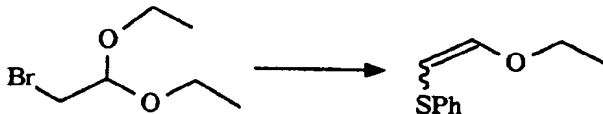


Sur une solution de 12 grammes (38.5 mmol) de diphenyldiséleniure dans 200 ml d'éthanol, on ajoute à 0°C, et sous argon, 3.1 g (2.1 eq.) de borohydrure de sodium par petites fractions : la réaction est exothermique.

On laisse sous agitation le temps de voir cesser le dégagement d'hydrogène, puis on ajoute au goutte-à-goutte 12.7 g (2 eq.) de 1-chloro-2-méthyl-4,4 diméthoxy but-2-ène. Après 15 heures sous agitation à température ambiante, on filtre, concentre, cristallise le résidu de NaCl dans l'ether de pétrole, puis introduit le produit brut dans un montage à distillation. Le point de craquage commence vers 120°C, et on distille à 150°C sous 0.6 mmHg 12.7 g de phénylsélénioether d'énol attendu : le rendement est de 65 %.

5) Formation et craquage du phénylthioacétal en C<sub>2</sub>

On met en oeuvre la réaction suivante :



Dans 200 ml d'éthanol absolu, on ajoute par petites fractions 5.75 g de sodium métallique (0.25 mol), et

attend la disparition complète de celui-ci. On ajoute au goutte-à-goutte 27.5 g (0.25 mol) de thiophénol, puis 38 ml de 1-bromo-2,2-diéthoxyéthane (1 eq), on chauffe au reflux pendant 2 heures, verse la solution dans 500 ml d'eau, puis extrait au chloroforme, sèche sur  $\text{MgSO}_4$  : le produit brut est introduit dans un montage à distillation. Le craquage commence vers  $120^\circ\text{C}$ , et on distille ensuite l'éther d'énol attendu. Le rendement est de 30 %.

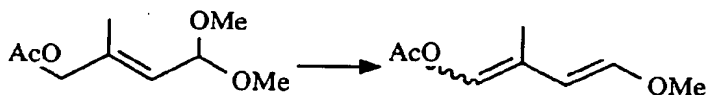
#### 6) Formation et craquage de l'acétoxyacétal en $\text{C}_5$

##### 1-acetoxy-4,4-diméthoxy-2-méthyl-but-2-ène



On porte au reflux pendant 24 heures une solution de 30 g de chloracétal (0.182 mol) en  $\text{C}_5$  et 18 g d'acétate de potassium (1 eq) dans 75 ml de méthanol. On laisse ensuite revenir à température ambiante, puis concentre, reprend par 100 ml d'éther, lave par 2 fois 30 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre. Le rendement est de 65 %.

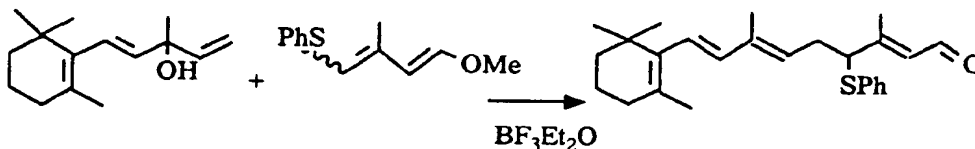
##### 1-acétoxy-4-méthoxy-2-méthyl-but-1,3-diène



L'acétal brut est placé dans un appareil de Claisen, puis chauffé jusqu'à au moins  $120^\circ\text{C}$ , température à laquelle le craquage semble avoir lieu. On distille ensuite l'éther d'énol attendu. Le rendement est de 60 % (Masse obtenue : 17 g).  $\text{Eb}_{0.4\text{mmHg}} = 75-82^\circ\text{C}$ . 2 isomères dans les proportions 50/50.

#### EXEMPLE 2 Préparation du composé de formule I (A=SPh)

Réaction du phénylthio-éther d'énol sur le vinyl bêta-ionol, en présence d'éthérate de trifluorure de bore.



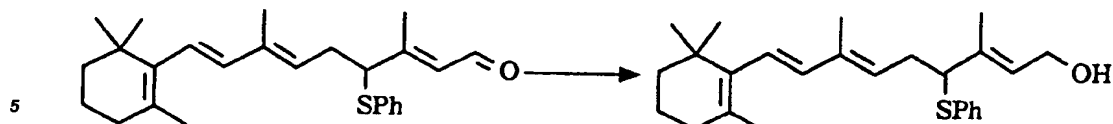
Dans un bicol préalablement purgé à l'argon, on introduit 0,61 g de phénylthio-éther d'énol (2,96 mmol) dans 3 ml de nitroéthane. On porte à  $-35^\circ\text{C}$ , puis ajoute, au pousse seringue en 2 mn, à cette température, une solution de 0,66 g de vinyl bêta-ionol (1 eq) dans 3 ml de nitroéthane, on laisse sous agitation pendant 10 mn, puis on ajoute rapidement 75  $\mu\text{L}$  d'éthérate de trifluorure de bore (0,2 eq). La solution devient verte. On laisse sous agitation entre  $-30$  et  $-35^\circ\text{C}$  pendant une heure, puis on ajoute rapidement 4,5 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On laisse remonter à température ambiante, puis on agite pendant 15 mn. On ajoute 5 ml de dichlorométhane, puis on lave la phase organique par 2 fois 5 ml d'eau. La phase organique est séchée sur sulfate de magnésium, filtrée, concentrée, et le produit brut est chromatographié sur silice. On recueille ainsi 580 mg de phénylthio-rétinal, soit un rendement de 50 %.

#### Accès à l'acétate de vitamine A

##### Réduction de l'aldéhyde en alcool par le borohydrure de sodium

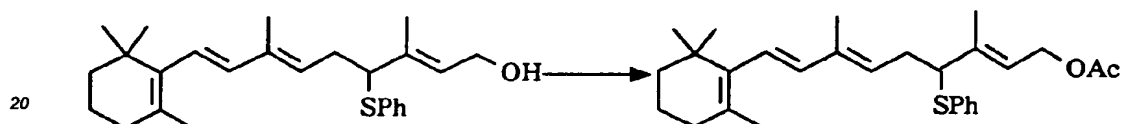
On met en oeuvre la réaction suivante :





Sur une solution de 0.57 g d'aldéhyde précédent en C20 (1.45 mmol) dans 6 ml de méthanol, on ajoute à 0°C 55 mg de borohydrure de sodium (1.45 mmol), puis laisse revenir à température ambiante en 15 mn. On laisse la nuit sous agitation (environ 15 heures), puis ajoute 15 ml d'eau, extrait par 2 fois 10 ml d'éther, lave par 10 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre, concentre pour recueillir 0.57 g d'alcool, soit un rendement de 99.5 %.

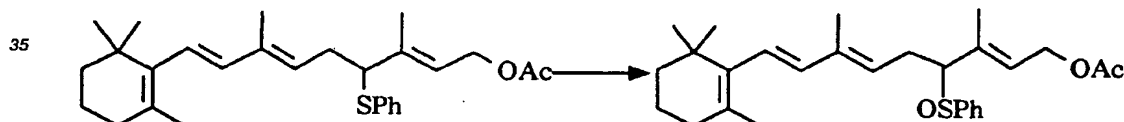
#### 15 Acylation de l'alcool en acétate



Sur une solution de 0.37 g d'alcool en C20 (0.93 mmol) dans 9 ml d'hexane, on introduit successivement 0.21 ml de triéthylamine (1.5 mmol ; 1.6 eq) et 0.17 ml d'anhydride acétique (1.8 mmol ; 1.9 eq). Après 7 heures d'agitation à 40°C, on constate la disparition totale du spot de l'alcool initial en CCM. On ajoute alors 7 ml d'eau glacée, puis reprend par 5 ml d'éther, et lave par 5 ml d'eau. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre pour recueillir 405 mg d'acétate en C20. Le rendement est quantitatif.

#### 30 Oxydation de l'acétate

On met en oeuvre la réaction suivante:

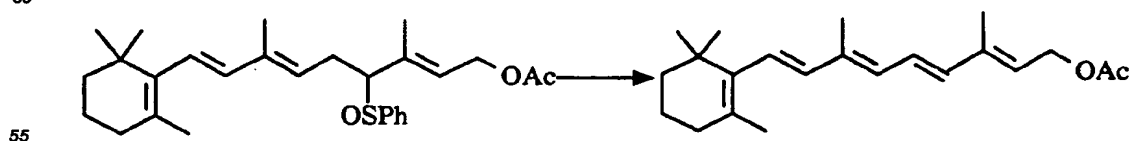


40 Sur une solution de 0,455 g (1.04 mmol) d'acétate précédent dans 10 ml de dichlorométhane refroidi à 0°C, on verse 0,206 g (1.15 eq) d'acide métachloroperbenzoïque dans 2.5 ml de dichlorométhane.

La réaction est totale en 1 heure à 0°C. On hydrolyse par addition rapide de 5 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, sépare les deux phases, lave la phase organique par 2 fois 15 ml de soude normale, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre. Le rendement brut est de 100 %.

#### 45 Déhydrosulfoxydation sur l'acétate: accès à l'acétate de vitamine A

On met en oeuvre la réaction suivante :



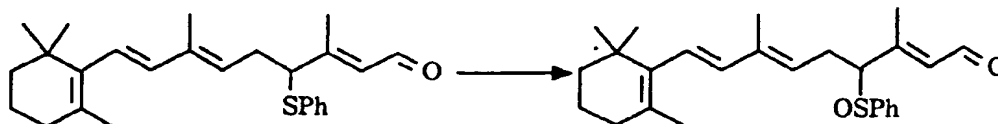
On place 0.51 g de phénylsulfoxyde précédent en C20 (1.12 mmole) dans 4 ml de tétrachlorure de carbone, et porte au reflux la solution : il faut 3 h 30 mn pour voir disparaître le sulfoxyde en CCM : on concentre puis

chromatographie le résidu sur alumine Activité II (Eluant : Ether de Pétrole/Et<sub>2</sub>O = 97/3). On recueille ainsi 0,28 g d'acétate de vitamine A. Le rendement est de 76 %.

### Accès au Rétinal

#### Oxydation de l'aldéhyde

On met en oeuvre la réaction suivante :

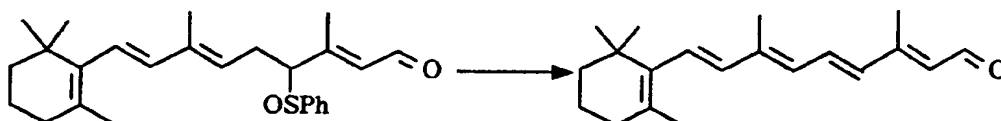


Sur une solution de 0,41 g (1.04 mmol) d'aldéhyde obtenu à l'exemple 2 dans 10 ml de dichlorométhane refroidi à 0°C, on verse 1.15 eq. d'acide méta-chloropérbenzoïque dans 2.5 ml de dichlorométhane.

La réaction est totale en 1 heure à 0°C. On additionne rapidement 5 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, sépare les deux phases, lave la phase organique par 2 fois 15 ml de soude normale, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre. Le rendement brut est de 100 %.

#### Déhydrosulfoxydation sur l'aldéhyde : accès au rétinol

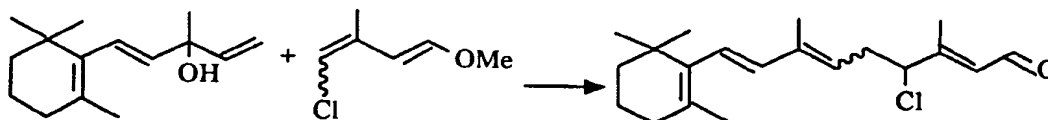
On met en oeuvre la réaction suivante :



On place 0,43 g de phénylesulfoxyaldéhyde en C20 (1.05 mmol) dans 8 ml de tétrachlorure de carbone et on suit la disparition du sulfoxyde par CCM. La réaction semble instantanée à température ambiante. Après 1 heure, on concentre et chromatographie le résidu sur silice (Eluant : Ether de Pétrole/Et<sub>2</sub>O = 95/5). On recueille ainsi 0,275 g de rétinol. Le rendement est de 92 %.

### EXEMPLE 3 Préparation du composé de formule (I) (A=Cl)

#### Synthèse et application d'un dérivé du rétinol



#### 1) Conditions standards

On mélange à température ambiante 0,41 g d'éther d'énol chloré et 0,66 g de vinyl-β-ionol (soit 3 mmol de chaque) dans 6 ml de nitroéthane. La solution est portée à -35°C dans un bain thermostaté et on ajoute rapidement le catalyseur (0,5 eq de chlorure de zinc ou 0,2 eq d'éthérate de trifluorure de bore). Après 10 mn sous agitation à -35°C, on ajoute rapidement 5 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium, puis on laisse revenir à température ambiante en 10 mn. On extrait par 2 fois 5 ml de dichlorométhane, puis on lave par 5 ml d'eau. On sèche sur sulfate de magnésium, on filtre et on concentre. On recueille, après chromatographie éclair sur silice (éther de pétrole/éther éthylique : 96/4) 0,400 g d'aldéhyde chloré en C20, soit un rendement de 42 %. Le composé obtenu est analysé par RMN et infrarouge.

Conditions communes pour les tableaux 1-1 à 1-8

Les 2 réactifs sont introduits dans le solvant en quantités équimolaires (sauf indication contraire) à la concentration de 0,5 M. Le milieu réactionnel est porté à la température indiquée, puis on ajoute le catalyseur et laisse réagir pendant le temps indiqué.

1-1) Influence du catalyseur

Conditions communes: 1 eq d'isopropanol, 10 mn à -35°C, dans le nitroéthane

CATALYSEUR	QUANTITE	RENDEMENT
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> H	0.2 eq	47%
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> SiMe <sub>3</sub>	0.2 eq	46 %
CF <sub>3</sub> SO <sub>3</sub> SiMe <sub>2</sub> tBu	0.2 eq	36 %
SbCl <sub>3</sub>	0.2 eq	34 %
SnCl <sub>4</sub>	0.2 eq	30 %
CF <sub>3</sub> COOH	0.2 eq	25 %
HCOOH	solvant	22 %
SnCl <sub>2</sub>	0.2 eq	20 %
BiCl <sub>3</sub>	0.2 eq	16 %

1-2) Influence de la température

Conditions communes: une heure dans le nitroéthane.

CATALYSEUR	TEMPERATURE EN °C	RENDEMENT
0,2 eq BF <sub>3</sub> -Et <sub>2</sub> O	-45	31 %
Idem	- 35	32 %
Idem	-20	25 %
Idem	0	25 %
0,2 eq ZnCl <sub>2</sub>	0	27 %
Idem	- 35	35 %

1-3) Influence du temps

Conditions communes: Température de -35°C, solvant nitroéthane.

CATALYSEUR	TEMPS EN MIN	RENDEMENT
0,5 eq $\text{ZnCl}_2$	5	40 %
Idem	10	42 %
Idem	15	28 %
Idem	60	12 %
0,2 eq $\text{BF}_3 \cdot \text{Et}_2\text{O}$	60	32 %
Idem	10	41 %

Ce tableau montre, d'une manière générale, que la réaction est très rapide.

#### 1-4) Nature du solvant et concentration

Conditions communes: 10 mn à  $-35^\circ\text{C}$ ; 0,5 eq de chlorure de zinc.

SOLVANT	CONCENTRATION	RENDEMENT
$\text{EtNO}_2$	0,5 M	42 %
$\text{EtNO}_2$	1 M	35 %
$\text{CH}_2\text{Cl}_2$	0,5 M	21 %

#### 1-5) Influence de l'ajout d'alcool

Conditions communes : 0,5 eq de chlorure de zinc, 10 mn à  $-35^\circ\text{C}$  dans le dichlorométhane.

ALCOOL	RENDEMENT
Sans	42 %
isopropanol	53 %
terbutanol	51 %
2-pentanol	43 %
isobutanol	38 %

#### 1-6) Influence de l'ajout d'un acide protique

Conditions communes: mélange acide carboxylique/eau 5/1 vol/vol utilisé comme solvant

CATALYSEUR	TEMP. $^\circ\text{C}$	DUREE	RENDEMENT
$\text{HCOOH}$	$-15^\circ\text{C}$	15'	60 %
$\text{CCl}_3\text{COOH}$	$-15^\circ\text{C}$	3'	30 %
$\text{CF}_3\text{COOH}$	$-25^\circ\text{C}$	0,5'	18 %

#### 1-7) Agent d'hydrolyse

Après condensation dans les mêmes conditions : 10 mn à  $-35^\circ\text{C}$  dans le nitroéthane ; 0,5 eq de chlorure

de zinc, on utilise deux agents d'hydrolyse différents.

AGENT D'HYDROLYSE	RENDEMENT
NaHCO <sub>3</sub> sat/H <sub>2</sub> O (excès)	42 %
Triéthylamine (0,5 eq)	40 %

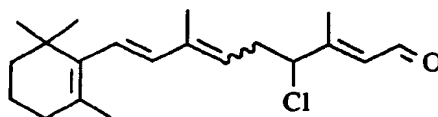
#### 1-8) Proportions respectives des réactifs

10 minutes à -35°C dans le nitroéthane; 0,5 eq de chlorure de zinc.

ETHER D'ENOL	VINYL β IONOL	RENDEMENT
1	1	42 %
2	1	42 %
1	2	15 %

#### 1-9) Stéréochimie

L'analyse RMN à haut champ montre que l'aldéhyde chloré en C20 est un mélange des stéréoisomères suivant :

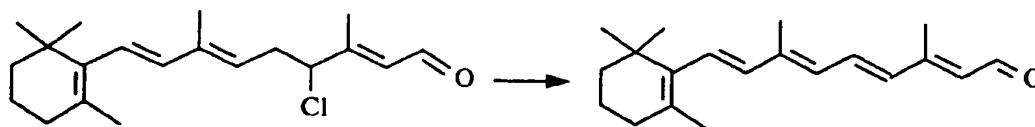


Tout trans: 65 %

7 trans, 9 cis, 13 trans : 35 %

#### Application à la préparation de la vitamine A

##### 1) Déhydrochloruration de l'aldéhyde au chlorure de lithium



On porte à 100°C un mélange d'aldéhyde chloré en C20 125 mg (0,39 mmol) et 60 mg de chlorure de lithium sec (soit 3 eq) dans 6 ml de diméthylformamide anhydre. Après 10 mn à 100°C, on constate la disparition du produit de départ en chromatographie couche mince. On laisse revenir la solution à température ambiante en 10 mn, puis ajoute 50 ml d'éther et lave par 2 fois 20 ml d'eau et 2 fois 20 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium. On sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre. Le brut est chromatographié sur silice (éther de pétrole/éther éthylique : 98/2) et on recueille 83 mg de rétinol, soit un rendement de 75 %.

Analyse HPLC :  $\lambda = 330$  nm ; débit = 1,5 ml/mn ; P = 70 bars ; éluant: hexane/éther éthylique= 9/1

Tout trans: 44,9 %

9 Cis : 16,8 %

13 Cis : 38,3 %.

## 2) Déhydrochloration de l'aldéhyde au diazabicycloundécène (DBU)

A une solution de 270 mg d'aldéhyde chloré en C20 dans 1,5 ml de dichlorométhane, on ajoute rapidement à température ambiante 0,13 ml de DBU (soit 1,05 eq), et on laisse sous agitation à cette température pendant 24 heures. On évapore le dichlorométhane, on reprend par 10 ml d'éther, on lave par 2 fois 5 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium puis 5 ml d'eau, puis on sèche sur sulfate de magnésium, filtre, concentre. Le brut est chromatographié sur silice (éther de pétrole/éther éthylique : 98/2), et on recueille 203 mg de rétinol. Rendement 85 %.

Analyse HPLC :  $\lambda = 330$  nm ; débit = 1,5 ml/nm ; P = 70 bars ; éluant: hexane/éther = 9/1

Tout trans: 58,7 %

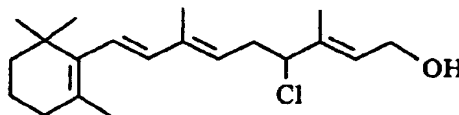
9 Cis : 7,7 %

13 Cis : 33,6 %.

## 3) Déhydrochloration par un mélange de $\text{PdCl}_2 \cdot \text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$

A une solution d'aldéhyde chloré en C20 (99mg; 0,31 mmol), et de triéthylamine (47 mg; 0,46 mmol) dans 2 ml de diméthylformamide, on ajoute sous argon à 60°C,  $\text{PdCl}_2$  (5,4 mg; 0,032 mmol) et  $\text{P}(\text{C}_6\text{H}_5)_3$  (20,3 mg; 0,77 mmol). On laisse sous agitation à 60°C pendant 2 heures. On extrait de la même façon qu'à l'exemple 2. On obtient le rétinol avec un rendement de 78 %.

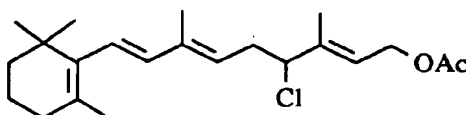
## 4) Réduction de l'aldéhyde en alcool



A une solution de 250 mg (0,78 mmol) d'aldéhyde chloré en C20 dans 10 ml de THF, on ajoute, à 0°C en 1 mn, 30 mg de borohydrure de sodium, puis laisse sous agitation à 0°C pendant 5 heures. On ajoute alors 5 ml d'eau puis on extrait par 2 fois 10 ml d'éther, on lave par 10 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre: on recueille 250 mg d'alcool chloré, soit un rendement de 99 %.

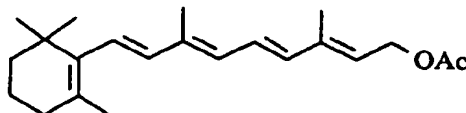
IR (Film,  $\text{cm}^{-1}$ ) : 3400, 2940, 2905, 2850 ; 1445 ; 1370.

## 5) Acylation de l'alcool en acétate



A une solution de 250 mg d'alcool chloré, obtenu ci-dessus, dans 9 ml d'hexane on ajoute successivement 0,21 ml de triéthylamine et 0,17 ml d'anhydride acétique. On laisse réagir 15 heures à température ambiante puis 2 heures à 40°C pour obtenir 268 mg d'acétate chloré en C20, soit un rendement de 95 %.

## 6) Déhydrochloration de l'acétate au diazabicyclononène (DBN)



A une solution d'acétate chloré en C20 1,5 g (4,12 mmoles) dans 3 ml de toluène, on ajoute rapidement une solution de 1 g de diazabicyclononène (DBN) (soit 2 eq) dans 3 ml de toluène. On porte à 80°C pendant 15 mn puis on laisse refroidir et on verse sur 10 g de glace contenant 1 ml d'une solution aqueuse molaire en acide sulfurique. On extrait par 3 fois 10 ml d'éther de pétrole, lave par 10 ml d'une solution aqueuse saturée

en hydrogénocarbonate de sodium, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre pour obtenir 1,29 g d'acétate de vitamine A, soit un rendement de 95,5 %.

Analyse HPLC :  $\lambda = 280$  nm ; débit = 1,5 ml/nm ; P = 70 bars ; éluant: hexane/éther = 97/3

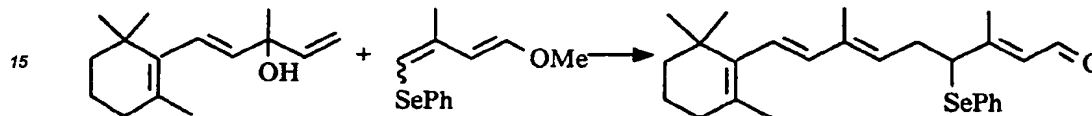
Tout trans: 79,6 %

9 Cis: 12 %

13 Cis : 8,4 %.

**EXEMPLE 4** Obtention d'un dérivé de formule I (A=SePh) par action d'un phénylséléno-éther d'énol en C<sub>5</sub> sur le vinyl- $\beta$ -ionol :

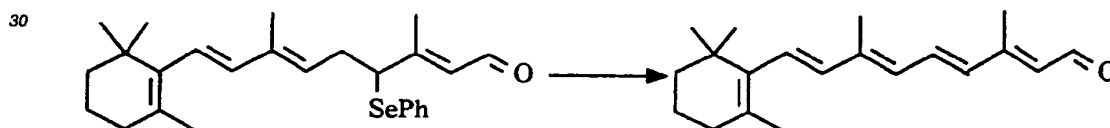
On met en oeuvre la réaction suivante :



A un mélange de 0,660 g (3 mmol) de vinyl- $\beta$ -ionol et 0,855 g (1 eq.) d'éther d'énol préalablement porté à 0°C, on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau, préalablement refroidis à 0°C. On laisse réagir pendant 60 mn à 0°C, puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. Pet./Et<sub>2</sub>O = 96/4) : le rendement est de 48 %.

**Accès au Rétinal**

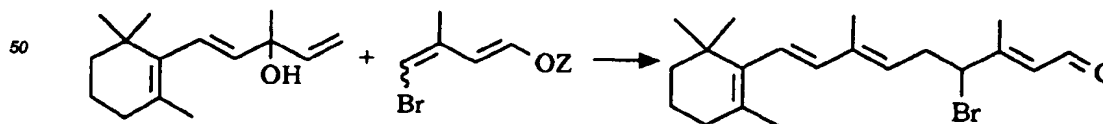
On met en oeuvre la réaction suivante :



Sur une solution de 0,500 g (1.13 mmol) de dérivé I (A = SePh), en solution dans 10 ml de dichlorométhane, on ajoute, à 0°C, 210 mg (1.1 eq.) d'acide métachloroperbenzoïque en solution dans 5 ml de dichlorométhane : la formation du rétinol est immédiate. On traite aussitôt par 5 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, extrait par 5 ml de dichlorométhane, lave par 2 fois 3 ml de soude 0.5 N, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre. Le rendement est de 90 % en rétinol purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. Pet./Et<sub>2</sub>O = 96/4).

**Exemple 5** Obtention d'un dérivé de formule I (A=Br) par action d'un bromo-éther d'énol en C<sub>5</sub> sur le vinyl- $\beta$ -ionol

On met en oeuvre la réaction suivante :



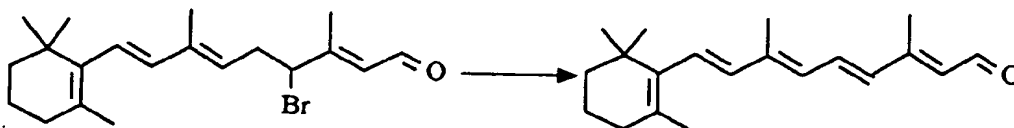
Z = Et ou SiMe<sub>3</sub>

A un mélange de 0,660 g (3 mmol) de vinyl- $\beta$ -ionol et (3 mmol) (1 eq.) d'éther d'énol préalablement porté

à -10°C, on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau, préalablement refroidis à -10°C. On laisse réagir pendant 60 mn à -10°C, puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant ; Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O}$  = 94/4). Le rendement est de 32 % pour  $Z = \text{Et}$ , et 28 % pour  $Z = \text{SiMe}_3$ .

#### Accès au Rétinal

On met en oeuvre la réaction suivante :

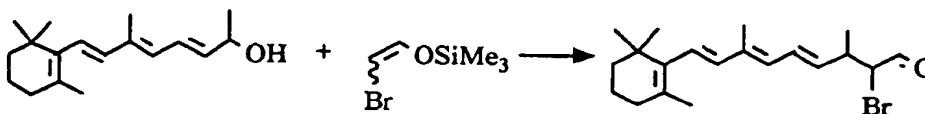


On place 0.22 g de rétinol hydrobromé (0.6 mmol) dans 3 ml de dichlorométhane, puis ajoute 92 microlitres (1 eq.) de DBU. On laisse sous agitation pendant 1 heure puis concentre et reprend par 5 ml d'éther, lave par 2 fois 3 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre pour obtenir 0,165 g de rétinol.

Rendement = 96.5 %.

#### Exemple 6 Obtention d'un dérivé de formule I ( $A=\text{Br}$ ) par action d'un éther d'énol en $\text{C}_2$ sur un dérivé en $\text{C}_{18}$

On met en oeuvre la réaction suivante :



On place 933 mg d'alcool en  $\text{C}_{18}$  (3.6 mmol) et 3.6 mmol (1 eq.) de 1-bromo 2-triméthylsiloxy éthylène dans 7.2 ml de nitroéthane, porte à -35°C, et ajoute 90 microlitres d'éthérate de trifluorure de bore. On laisse sous agitation pendant 1 heure à -35°C, puis hydrolyse par 6 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, extrait au dichlorométhane.

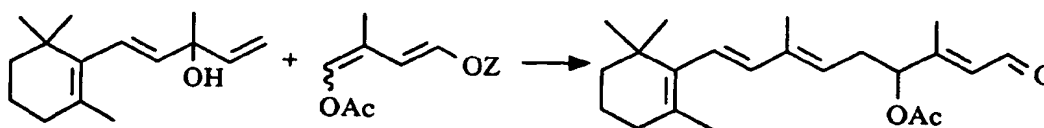
Le produit attendu est caractérisé en  $\text{RMN}^1\text{H}$ .

$\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$  : 9.35 (d, 1H,  $J = 8.75$  Hz).

L'alcool en  $\text{C}_{18}$  est obtenu par action de l'aluminohydride de lithium sur la cétone  $\text{C}_{18}$  dans l'éther anhydre à 0°C.

#### Exemple 7 Procédé de préparation du rétinol par action d'un acyloxyéther d'énol en $\text{C}_5$ sur le vinyl- $\beta$ -ionol

On met en oeuvre la réaction suivante :



$Z = \text{Me}$  ou  $\text{SiMe}_3$

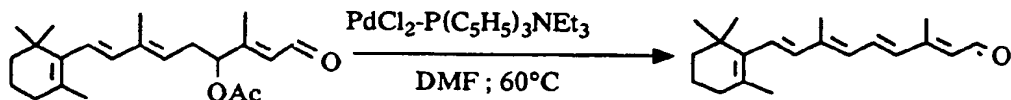
A un mélange de 660 mg (3mmol) de vinyl- $\beta$ -ionol et 3 mmol (1eq.) d'éther d'énol préalablement porté à 0°C, on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau, préalablement refroidis à 0°C. On laisse réagir pendant 30 mn à 0°C, puis ajoute 5 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O}$  = 93/7). Le rendement est de 45 % pour  $Z = \text{SiMe}_3$  et 39 % pour  $Z = \text{Me}$ .



Accès au rétinol

On met en oeuvre la réaction suivante :

5



10

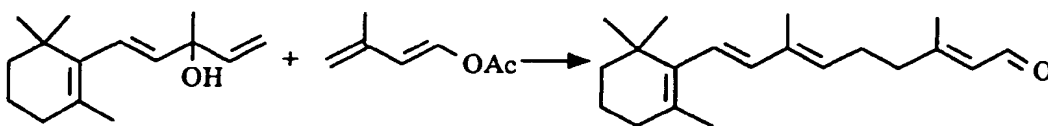
Le mode opératoire est identique à celui dans l'exemple 3. Le rendement est de 55 % en rétinol purifié par chromatographie éclair sur silice.

Exemple 8 Procédé de préparation d'un dihydro rétinol par action d'un dérivé d'énol en  $\text{C}_5$  sur le vinyl- $\beta$ -ionol

15

On met en oeuvre la réaction suivante :

20



25

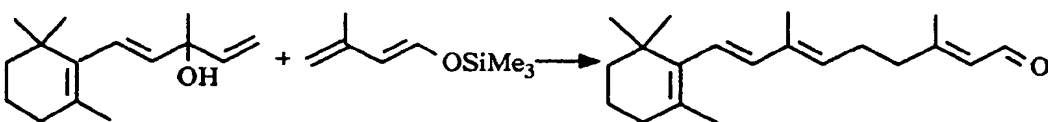
A un mélange de 660 mg (3 mmol) de vinyl- $\beta$ -ionol et 380 mg d'acétate d'énol (3 mmol), on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau. On laisse réagir pendant 60 mn à  $20^\circ\text{C}$ , puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O}$  = 96/4). Le rendement est de 47 %.

30

Exemple 9 Procédé de préparation d'un dihydrorétinal par action d'un éther d'énol triméthylsilylé en  $\text{C}_5$  sur le vinyl- $\beta$ -ionol

On met en oeuvre la réaction suivante :

35



40

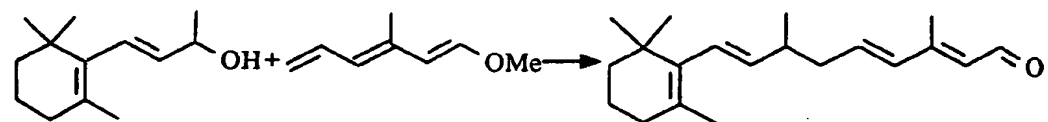
A un mélange de 660 mg (3 mmol) de vinyl- $\beta$ -ionol et 470 mg d'éther d'énol (3 mmol) préalablement porté à  $-10^\circ\text{C}$ , on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau, préalablement refroidis à  $-10^\circ\text{C}$ . On laisse réagir pendant 10 mn à  $-10^\circ\text{C}$ , puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O}$  = 96/4) : le rendement est de 82 %.

45

Exemple 10 Procédé de préparation d'un dihydrorétinal par action d'un éther d'énol en  $\text{C}_7$  sur le  $\beta$ -ionol

On met en oeuvre la réaction suivante :

50



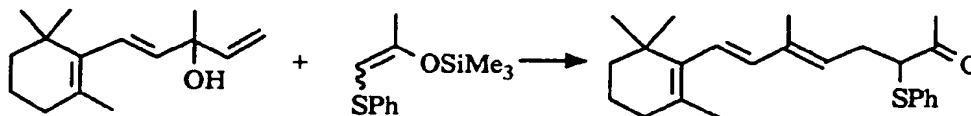
55

Sur une solution de 580 mg (3 mmol) de  $\beta$ -ionol et 370 mg (3 mmol) d'éther d'énol dans 6 ml de nitroéthane, refroidie à  $-20^\circ\text{C}$ , on ajoute rapidement 190  $\mu\text{l}$  d'éthérate de trifluorure de bore (soit 0.4 eq.), et laisse sous

agitation à cette température pendant 1 h 30 mn. On hydrolyse par 5 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium : on extrait par 2 fois 5 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O}$ =96/4). Le rendement est de 41 %.

**Exemple 11** Obtention d'un dérivé en  $\text{C}_{18}$  de formule I(A=SPh) par action d'un éther d'énol en  $\text{C}_3$  sur le vinyl- $\beta$ -ionol

On met en oeuvre la réaction suivante :



A un mélange de 660 mg (3 mmol) de vinyl- $\beta$ -ionol et 710 mg d'éther d'énol (3 mmol) préalablement porté à  $0^\circ\text{C}$ , on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau, préalablement refroidis à  $0^\circ\text{C}$ . On laisse réagir pendant 30 mn à  $0^\circ\text{C}$ , puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O}$  = 96/4). Le rendement est de 28 %.

Accès à la cétone  $\text{C}_{18}$

On met en oeuvre la réaction suivante :

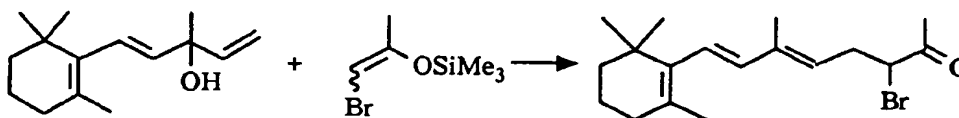


Le mode opératoire relatif à l'oxydation est le même que celui décrit à l'exemple 2. On part de 0.15 g de phénylthiocétone (0.41 mmol) et de l'acide métachloroperbenzoïque.

Le brut est repris dans 3 ml de tétrachlorure de carbone et la solution est chauffée à  $60^\circ\text{C}$  pendant 2 heures. On concentre et chromatographie sur silice pour obtenir 70 mg de cétone  $\text{C}_{18}$  (Eluant : Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O}$  = 96/4). Le rendement est de 67 %.

**Exemple 12** Obtention d'un dérivé en  $\text{C}_{18}$  de formule I(A=Br) par action d'un éther d'énol en  $\text{C}_3$  sur le vinyl- $\beta$ -ionol

On met en oeuvre la réaction suivante :



A un mélange de 660 mg (3 mmol) de vinyl- $\beta$ -ionol et 630 mg (3 mmol) d'éther d'énol préalablement porté à  $-10^\circ\text{C}$ , on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau, préalablement refroidis à  $-10^\circ\text{C}$ . On laisse réagir pendant 30 mn à  $-10^\circ\text{C}$ , puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O}$  = 96/4). Le rendement est de 54 %.

Accès à la cétone  $\text{C}_{18}$

On met en oeuvre la réaction suivante :

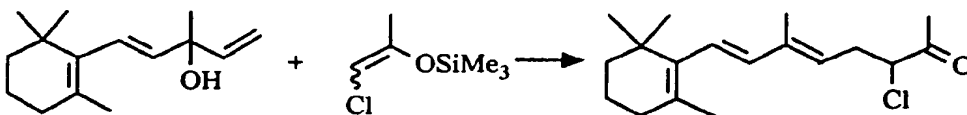


On place 0.5 g de C<sub>18</sub> bromée (1.47 mmol) dans 4 ml de dichlorométhane, puis ajoute 0.225 ml de DBU (1 eq.). On laisse sous agitation pendant 1 heure puis concentre et reprend par 5 ml d'éther, lave par 2 fois 3 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre pour obtenir 220 mg de cétone C<sub>18</sub>.

Le rendement est de 58 %.

#### Exemple 13 Obtention d'un dérivé en C<sub>18</sub> de formule I(A=Cl) par action d'énol en C<sub>3</sub> sur le vinyl-β-ionol

On met en oeuvre la réaction suivante :



A un mélange de 660 mg (3 mmol) de vinyl-β-ionol et 500 mg (3 mmol) d'éther d'énol préalablement porté à -10°C, on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau, préalablement refroidis à -10°C. On laisse réagir pendant 30 mn à -10°C, puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. pet./Et<sub>2</sub>O) 96/4). Le rendement est de 54 %.

#### Accès à la cétone C<sub>18</sub>

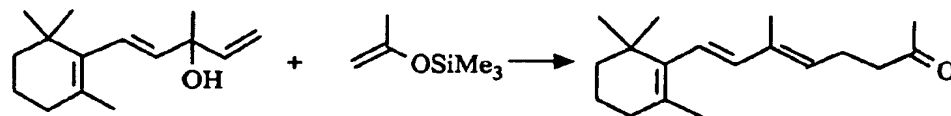
On met en oeuvre la réaction suivante :



On place 0.45 g de C<sub>18</sub> chlorée (1.53 mmol) dans 3 ml de dichlorométhane, puis ajoute 0.235 ml de DBU (1 eq.). On laisse sous agitation pendant 15 heures puis concentre et reprend par 5 ml d'éther, lave par 2 fois 3 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre pour obtenir 330 mg de cétone C<sub>18</sub>. Le rendement est de 84 %.

#### Exemple 14 Procédé de préparation d'un dérivé en C<sub>18</sub> par action d'un éther d'énol en C<sub>3</sub> sur le vinyl-β-ionol

On met en oeuvre la réaction suivante :



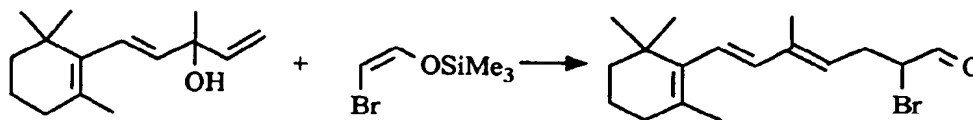
A un mélange de 660 mg (3 mmol) de vinyl-β-ionol et 390 mg (3 mmol) d'éther d'énol, on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau. On laisse réagir pendant 30 mn à 20°C, puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. Pet./Et<sub>2</sub>O = 96/4). Le rendement est de 42 %.

**Exemple 15** Obtention d'un dérivé en C<sub>17</sub> de formule I(A=Br) par action d'un bromo-éther d'énol en C<sub>2</sub> sur le vinyl-β-ionol

On met en oeuvre 1 réaction suivante :

5

10



15

On place 0.66 g (3 mmol) de vinyl-β-ionol et 585 mg (1 eq.) de 1-bromo 2-triméthylsilyloxy éthylène dans 10 ml de nitroéthane, porte à -35°C, et ajoute 190 microlitres d'éthérate de trifluorure de bore. On laisse sous agitation pendant 1 heure à -35°C, puis hydrolyse par 6 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénocarbonate de sodium, extrait au dichlorométhane.

Le produit attendu est caractérisé en RMN<sup>1</sup>H.

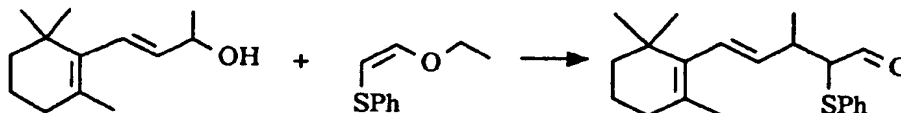
RMN<sup>1</sup>H (CDCl<sub>3</sub>) : 9.5 (d, 1H, J = 6.4 Hz).

20

**Exemple 16** Obtention d'un dérivé en C<sub>15</sub> de formule I(A=SPh) par action d'un éther d'énol en C<sub>2</sub> sur le β-ionol

On met en oeuvre la réaction suivante :

25



30

Sur une solution de 580 mg (3 mmol) de β-ionol et 500 mg (3 mmol) d'éther d'énol dans 6 ml de nitroéthane, refroidie à -20°C, on ajoute rapidement 190 μl d'éthérate de trifluorure de bore (soit 0.4 eq.), et laisse sous agitation à cette température pendant 1 h 30 mn. On hydrolyse par 5 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogénocarbonate de sodium : on extrait par 2 fois 5 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. Pet./Et<sub>2</sub>O = 96/4). Le rendement est de 63 %.

35

Accès à l'aldéhyde C<sub>15</sub> (β ionylidèneacétaldéhyde)

On met en oeuvre la réaction suivante :

40

45



Le mode opératoire relatif à l'oxydation est le même que celui précédemment décrit à l'exemple 2. On part de 0.15 g d'aldéhyde précédent (0.46 mmole) et 87 mg (0.51 mmol ; 1.1 eq) d'acide métachloroperbenzoïque.

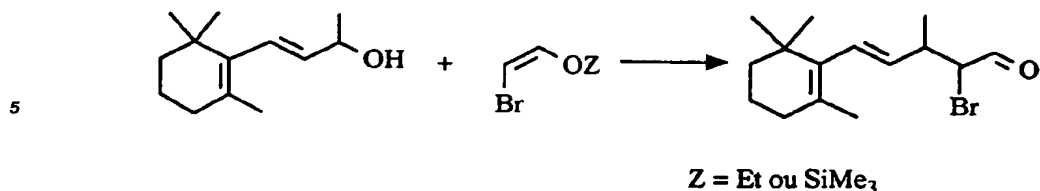
Le brut est repris dans 4 ml de tétrachlorure de carbone et la solution est chauffée à 60°C pendant 1 heure. On concentre et reprend par 3 ml d'éther, lave par de l'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre : l'aldéhyde C<sub>15</sub> est détecté en RMN<sup>1</sup>H.

50

**Exemple 17** Obtention d'un dérivé en C<sub>15</sub> de formule I(A=Br) par action d'un éther d'énol en C<sub>2</sub>, sur le β-ionol

55

On met en oeuvre la réaction suivante :

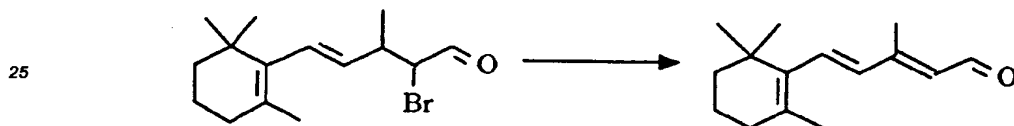


10 Sur une solution de 580 mg (3 mmol) de  $\beta$ -ionol et 3 mmol d'éther d'énol dans 6 ml de nitroéthane, refroidie à  $-20^\circ\text{C}$ , on ajoute rapidement 190  $\mu\text{l}$  d'éthérate de trifluorure de bore (soit 0.4 eq), et laisse sous agitation à cette température pendant 1 h 30 mn. On hydrolyse par 5 ml d'une solution aqueuse saturée en hydrogéné-carbonate de sodium : on extrait par 2 fois 5 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice

15 (Eluant : Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O} = 96/4$ ).  
Le rendement est quantitatif dans le cas de l'éther d'énol triméthylsilylé et il est de 64 % dans le cas de l'éther d'énol d'éthyle.

20 Accès à l'aldéhyde  $\text{C}_{15}$  ( $\beta$  ionylidèneacétaldéhyde)

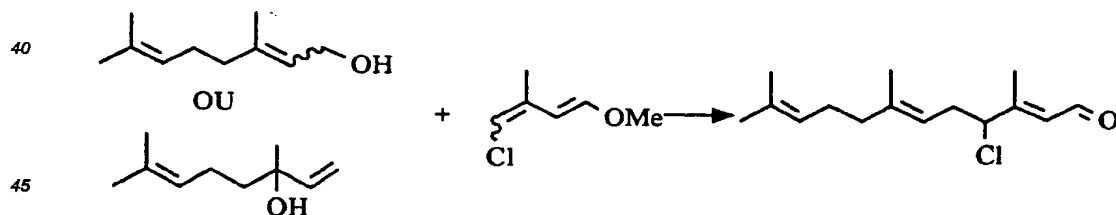
On met en oeuvre la réaction suivante :



30 On place 0.9 g d'aldéhyde bromé (3 mmol) dans 8 ml de dichlorométhane, puis ajoute 0.46 ml de DBU (1 eq.). On laisse sous agitation pendant 1 heure puis concentre et reprend par 5 ml d'éther, lave par 2 fois 3 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre. le produit brut est chromatographié sur silice (Eluant : Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O} = 98/2$ ), et on recueille 0,43 g d'aldéhyde  $\text{C}_{15}$ . Le rendement est de 66 %.

35 Exemple 18 Obtention d'un dérivé en  $\text{C}_{15}$  de formule II(A=Cl) par action d'un chloro-éther d'énol en  $\text{C}_5$  sur un alcool en  $\text{C}_{10}$

On met en oeuvre la réaction suivante :



50 Dans 4.5 ml de nitroéthane, on introduit 400 mg (3 mmol) de chloro-éther d'énol en  $\text{C}_5$  et 1 eq. d'isopropanol. On porte à  $-35^\circ\text{C}$ , et ajoute 0.5 eq. de chlorure de zinc et 460 mg (3 mmol) de linalol (ou d'un mélange de géraniol et nérol).

Après 10 mn à  $-35^\circ\text{C}$ , on hydrolyse par 6 ml d'une solution aqueuse d'hydrogénécarbonate de sodium, extrait au dichlorométhane.

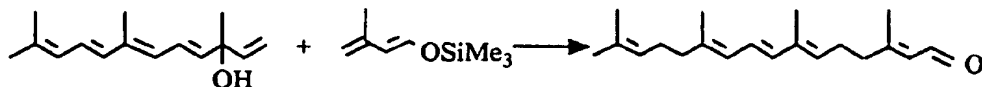
Le produit attendu est caractérisé en  $\text{RMN}^1\text{H}$ .

$\text{RMN}^1\text{H}(\text{CDCl}_3)$  : 10.05(d, 1H, J = 8 Hz).

55

Exemple 19 Procédé de préparation d'un dihydro  $\psi$  rétinol par action d'un éther d'énol sur le vinyl- $\psi$ -ionol

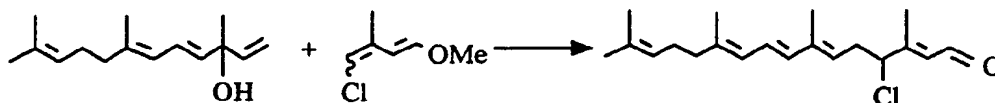
On met en oeuvre la réaction suivante :



A un mélange de 660 mg (3 mmol) de vinyl- $\psi$ -ionol et 470 mg (3 mmol) d'éther d'énol, on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau. On laisse réagir pendant 30 mn à 20°C, puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluent : Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O}$  = 96/4). Le rendement est de 72 %.

Exemple 20 Obtention d'un dérivé en  $\text{C}_{20}$  de formule II(A=Cl) par action d'un éther d'énol sur le vinyl- $\psi$ -ionol

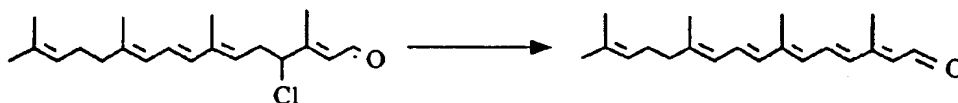
On met en oeuvre la réaction suivante :



A un mélange de 660 mg (3 mmol) de vinyl- $\psi$ -ionol et 400 mg (3 mmol) d'éther d'énol, on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau. On laisse réagir pendant 30 mn à 20°C, puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluent : Eth/Pet./ $\text{Et}_2\text{O}$  = 96/4). Le rendement est de 63 %.

Accès à l'aldéhyde  $\text{C}_{20}$  insaturé

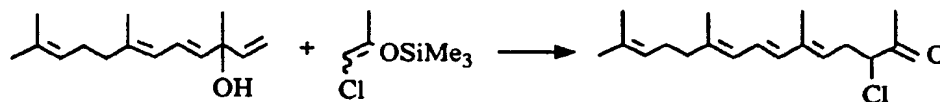
On met en oeuvre la réaction suivante :



On place 0.23 g de  $\text{C}_{20}$  chloré (0.71 mmol) dans 2 ml de dichlorométhane, puis ajoute 0,11 ml de DBU (1eq.). On laisse sous agitation pendant 2 heures puis concentre et reprend par 5 ml d'éther, lave par 2 fois 3 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre pour obtenir 130 mg d'aldéhyde  $\text{C}_{20}$  insaturé. Le rendement est de 64 %.

Exemple 21 Obtention d'un dérivé en  $\text{C}_{18}$  de formule II(A=Cl) par action d'un éther d'énol en  $\text{C}_3$  sur le vinyl- $\psi$ -ionol

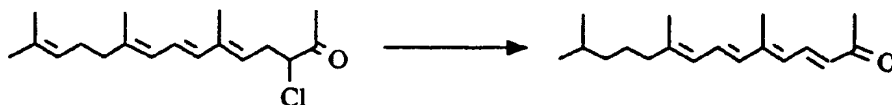
On met en oeuvre la réaction suivante :



A un mélange de 660 mg (3 mmol) de vinyl- $\psi$ -ionol et 500 mg (3 mmol) d'éther d'énol, on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau. On laisse réagir pendant 30 mn à 20°C, puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur  $\text{MgSO}_4$  puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluent : Eth. Pet./ $\text{Et}_2\text{O}$  = 96/4).

Accès à la cétone C<sub>18</sub>

On met en oeuvre la réaction suivante :

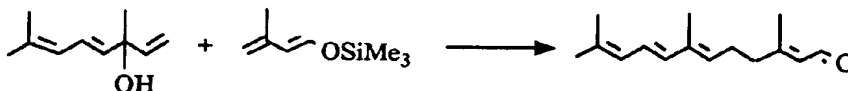


On place 0.41 g de C<sub>18</sub> chlorée (1.4 mmol) dans 3 ml de dichlorométhane, puis ajoute 0.21 ml de DBU (1 eq.). On laisse sous agitation pendant 15 heures puis concentre et reprend par 5 ml d'éther, lave par 2 fois 3 ml d'eau, sèche sur sulfate de magnésium, filtre et concentre pour obtenir après purification par chromatographie éclair sur silice (Eth. Pet/Eth = 96/4) 330 mg de  $\psi$ -phytone.

Le rendement est de 46 % par rapport au vinyl- $\psi$ -ionol.

Exemple 22 Procédé de préparation d'un dérivé en C<sub>15</sub> par action d'un éther d'énol en C<sub>5</sub> sur un alcool en C<sub>10</sub>

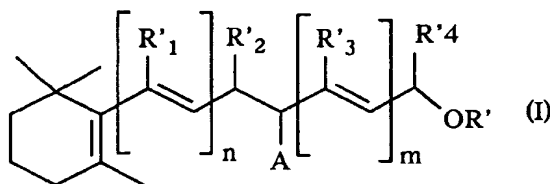
On met en oeuvre la réaction suivante :



A un mélange de 456 mg (3 mmol) d'alcool en C<sub>10</sub> et 460 mg (3 mmol) d'éther d'énol, on ajoute 5 ml d'acide formique et 1 ml d'eau. On laisse réagir pendant 30 mn à 20°C, puis ajoute 3 ml de pentane et lave la phase pentane par 2 fois 1.5 ml d'eau. On sèche sur MgSO<sub>4</sub> puis filtre et concentre : le produit attendu est purifié par chromatographie éclair sur silice (Eluant : Eth. Pet/Et<sub>2</sub>O = 96/4). Le rendement est de 65 %.

**Revendications**

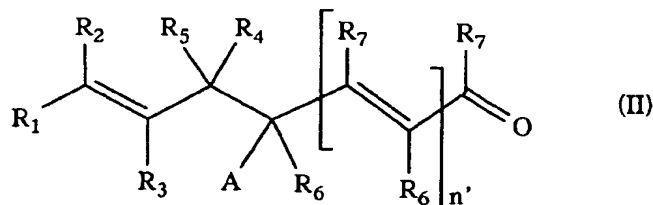
-1- Nouveaux intermédiaires de la vitamine A répondant à la formule (I) suivante:



dans laquelle

- R'<sub>1</sub>, R'<sub>2</sub>, R'<sub>3</sub> et R'<sub>4</sub> représentent chacun un motif semblable ou différent dans chacun des motifs insaturés choisi parmi l'hydrogène ou un motif alkyle,
- A représente un atome d'halogène choisi parmi le chlore ou le brome, un groupe arylthio ou arylsélénio
- R' représente un atome d'hydrogène, une liaison avec l'atome de carbone de la chaîne, un groupe alkyle ou un groupe alkylcarbonyle
- n et m sont des nombres entiers égaux à 0, 1, 2 ou 3, A n'étant pas un brome ou un chlore lorsque m est égal à 2 et n est égal à 1 et lorsque n=0 et m=3.

-2- Composés intermédiaires des vitamines A et E et des caroténoïdes répondant à la formule générale (II) suivante :



10 dans laquelle :

- $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4, \text{R}_5, \text{R}_6$  et  $\text{R}_7$  représentent chacun un groupe semblable ou différent choisi parmi les motifs hydrogène, alkyle, alkényle éventuellement cyclique deux des substituants pouvant former entre eux un cycle insaturé ou saturé,

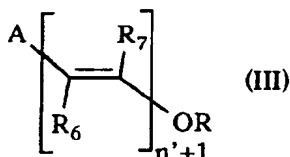
15 - A représente un halogène choisi parmi le chlore et le brome, un groupe arylthio ou arylsélénio,

-  $n'$  est un nombre entier compris entre 0 et 10.

-3- Nouveaux intermédiaires selon les revendications 1 et 2 caractérisés en ce que A représente le chlore.

-4- Nouveaux intermédiaires selon les revendications 1 et 3 caractérisés en ce que A représente le chlore et  $n+m$  est égal à 3.

20 -5- Procédé de préparation de composés de formule (II) caractérisé en ce que l'on fait réagir un composé de formule (III) suivante:



30 dans laquelle:

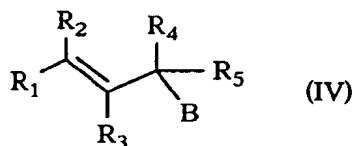
- R représente un groupe alkyle ou silyle ayant un à quatre substituants carbonés, un groupe alkylcarbonyl ou tosylé,

-  $\text{R}_7$  et  $\text{R}_6$  représentent chacun dans chacun des motifs insaturés un substituant identique ou différent choisi parmi l'hydrogène ou un groupe alkyle ayant un à quatre atomes de carbone,

35 - A représente l'hydrogène, un atome d'halogène choisi parmi le chlore ou le brome, un groupe arylthio, arylsélénio, acyloxy, trialkylsilyle,

-  $n'$  représente un nombre entier compris entre 0 et 10,

-  $n$  représente un nombre entier compris entre 0 et 10, avec un composé de formule (IV) suivante:



45 dans laquelle :

- $\text{R}_1, \text{R}_2, \text{R}_3, \text{R}_4$  et  $\text{R}_5$  représentent l'hydrogène, un motif alkyle ayant un à vingt atomes de carbone, un motif alkényle ayant deux à vingt atomes ou peuvent former entre eux une chaîne terpénique polyénique, alkylène ou alkénylène cyclique éventuellement substituée,

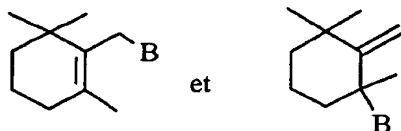
50 - B représente un groupe hydroxyle, alcoyle ayant 1 à 6 atomes de carbone, alcoyle, aryloxy ou halogène.

-6- Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que les dérivés de formule (IV) ayant 10 atomes de carbone répondent aux formules suivantes:

55



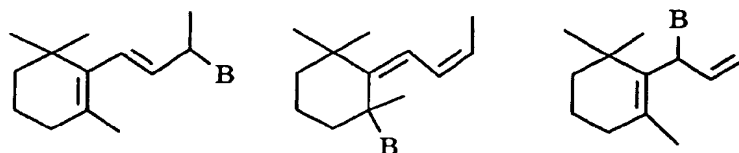
5



-7- Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que les dérivés de formule (IV) ayant 13 atomes de carbone répondent aux formules suivantes:

10

15

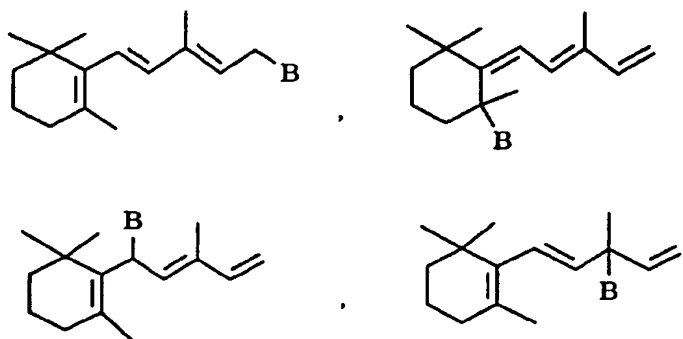


-8- Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que les dérivés de formule (IV) ayant 15 atomes de carbone répondent aux formules suivantes:

20

25

30



35

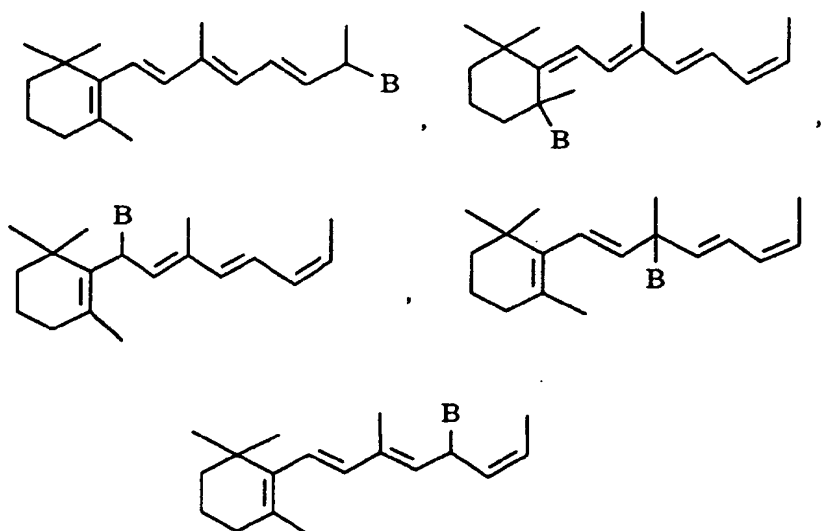
-9- Procédé selon la revendication 5 caractérisé en ce que les dérivés de formule (IV) ayant 18 atomes de carbone répondent aux formules suivantes:

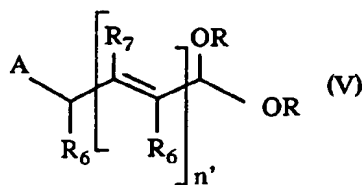
40

45

50

55





-11- Procédé selon la revendication 3 ou 4 caractérisé en ce qu'on effectue la condensation du composé de formule (III) avec celui de formule (IV) en présence d'un acide de Lewis ou protique.

**-12-** Procédé selon la revendication 11 caractérisé en ce que l'acide de Lewis ou protique est un acide choisi parmi le chlorure de zinc, l'éthérate de trifluorure de bore, le chlorure ferrique, l'acide trichloroactique, l'acide trifluoroacétique, le triflate de triméthylsilyle, les chlorures stanneux ou stannique, l'acide formique, l'acide trifluorométhane sulfonique, le triflate de diméthyl tertibutylsilyle, le trichlorure de bismuth, le tétrachlorure de titane, les catalyseurs hétérogènes acides.

**-13- Procédé selon la revendication 12 caractérisé en ce que la condensation est effectuée en présence d'un alcool ou d'eau.**

**-14-** Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 et 13 caractérisé en ce que la condensation est effectuée dans un solvant choisi parmi les nitriles, les nitroalkanes, les nitroaryles, les solvants aliphatiques ou aromatiques halogénés, les sulfones ou les acides organiques.

**-15- Procédé selon l'une quelconque des revendications 12 à 14 caractérisé en ce que la température du milieu réactionnel est comprise entre -45°C et 50°C.**

**-16- Utilisation des composés de formule (I) pour préparer le rétinol caractérisé en ce que l'on élimine A par l'action d'une base.**

**-17- Utilisation des composés selon la revendication 16 caractérisé en ce que la base est choisie parmi le diazabicyclooctane, le diazabicyclononène, le chlorure de lithium dans un solvant aprotique polaire, la quinuclidine, la potasse dans un hydrocarbure ou le palladium en présence d'une base.**



Office européen  
des brevets

# RAPPORT DE RECHERCHE EUROPEENNE

Numero de la demande

EP 92 40 3167

DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS			
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes	Revendication concernée	CLASSEMENT DE LA DEMANDE (Int. Cl.5)
X	DE-B-1 157 606 (FARBENFABRIKEN BAYER AKTIENGESELLSCHAFT) * Composés XI et XII *	1,16,17	C07C403/06 C07C403/14 C07C403/16 C07C403/22 C07C391/02 C07C47/24 C07C49/227 C07C45/51
Y	* colonne 7, ligne 59 - colonne 8, ligne 8 *	16,17	
	---		
X	US-A-2 451 739 (OTTO ISLER) * Composés V et VI *	1,16,17	
Y	* colonne 4, ligne 64 - colonne 5, ligne 12 *	16,17	
	---		
X	US-A-3 671 575 (MARCEL WEINSTOCK) * revendications *	1,16,17	
Y	* colonne 3, ligne 23 - ligne 42 *	16,17	
	---		
A	US-A-3 493 619 (ROMAN MARBET ET AL.) * colonne 1 - colonne 3 *	5,11,12	
A	EP-A-0 314 575 (CENTRE NATIONAL DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE (CNRS)) * revendications *	1,16	DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHES (Int. Cl.5)
			C07C
Le présent rapport a été établi pour toutes les revendications			
Lieu de la recherche LA HAYE		Date d'achèvement de la recherche 04 MARS 1993	Examinateur BONNEVALLE E.I.
<p><b>CATEGORIE DES DOCUMENTS CITES</b></p> <p>X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire</p> <p>T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet antérieur, mais publié à la date de dépôt ou après cette date D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons Δ : membre de la même famille, document correspondant</p>			

EPO FORM 1500 01.12 (P04/97)